

A2

DEMANDE  
DE CERTIFICAT D'ADDITION

⑫

N° 73 06847

Se référant : au brevet d'invention n. 71.21466 du 14 juin 1971.

⑤4 Nouveaux esters d'acides thiazoles-5-carboxyliques et leur application comme médicament.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). A 61 K 31/495; C 07 D 417/00.

②② Date de dépôt ..... 27 février 1973, à 14 h.24 mn.

③③ ③② ③1 Priorité revendiquée :

④1 Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 19 du 9-5-1975.

⑦1 Déposant : ROUSSEL-UCLAF, résidant en France.

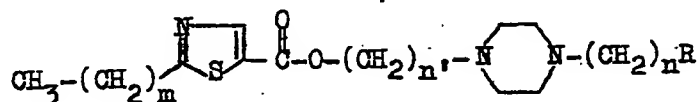
⑦2 Invention de :

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

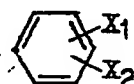
⑦4 Mandataire :

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

Dans le Brevet principal, on a décrit les esters de l'acide 2-alcoyl thiazole-5-carboxylique, de formule générale :



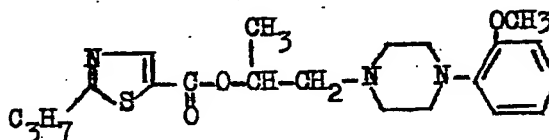
dans laquelle n représente un nombre entier pouvant varier de 0 à 5, n' représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 5, m représente un nombre entier pouvant varier de 0 à 5 et R représente soit un radical phényle non substitué ou substitué de formule générale :



X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> identiques ou différents représentant de l'hydrogène, un atome de chlore, de brome ou d'iode, un radical alcoyle, un radical alcoyloxyte comportant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupement trihalogénométhyle, soit un hétérocycle comprenant au maximum 6 chaînons et pouvant comporter 1 ou plusieurs hétéroatomes, ainsi que les sels de ces composés doués notamment d'une activité adréno-lytique et vasodilatatrice.

On a maintenant découvert que les esters correspondants de l'acide 2-phényl thiazole-5-carboxylique présentent également d'intéressantes propriétés pharmacologiques qui permettent de les utiliser comme médicaments.

On a également découvert que le composé de formule :

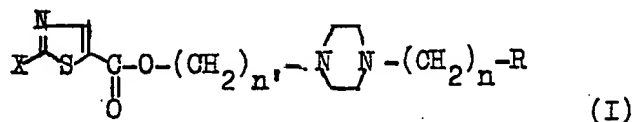


présente des propriétés pharmacologiques intéressantes.

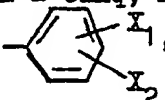
Le composé précédent entre dans le cadre de la définition générale des composés revendiqués au Brevet principal. Ce composé est décrit dans la présente demande afin d'illustrer la possibilité, pour le groupement  $-(\text{CH}_2)_n-$ , de représenter un groupement alcoylène ramifié.

La présente demande de certificat d'addition à la réalisation de laquelle ont participé François Clémence et Odile Le Martret, a

donc pour objet les composés de formule générale I :



dans laquelle X représente un groupement phényle, et dans ce cas n est un nombre entier pouvant varier de zéro à cinq, n' est un nombre entier pouvant varier de un à cinq, R représente un groupe-

ment  $\alpha$ -pyridyle ou un groupement , X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub>, identiques

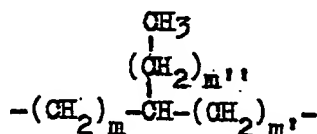
ou différents, situés en position quelconque sur le groupement phényle, représentant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement -CF<sub>3</sub>, ou un groupement alcoyle ou alcoyloxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou X représente un groupement n-propyle, et dans ce cas  $-(\text{CH}_2)_n$  représente le groupement  $-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2$ , n est égal à zéro et R représente le groupement o-méthoxy phényle, ainsi que les sels d'addition que forment ces composés avec les acides.

Dans la formule générale I lorsque X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent un atome d'halogène, il s'agit de préférence d'un atome de chlore ou de fluor ; lorsque X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent un radical alcoyle, il s'agit notamment d'un radical méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle ; lorsque X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent un radical alcoyloxy, il s'agit notamment d'un radical méthoxy ou éthoxy ; de préférence, l'un des substituants X<sub>1</sub> ou X<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ; n' est de préférence égal à 2, 3 ou 4 ; n est de préférence égal à 0 ou 1.

Les sels d'addition des composés de formule I sont par exemple ceux formés avec des acides minéraux tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique ou phosphorique, des acides carboxyliques tels que les acides acétique, benzoïque, tartrique, fumarique, ou maléique, ou des acides sulfoniques tels que les acides méthane sulfonique ou paratoluènesulfonique.

L'invention concerne notamment les composés de formule I pour lesquels X représente un groupement phényle, R est un radical o-alcoyloxyphényle, dont l'alcoyloxy a de 1 à 4 atomes de carbone, et n est égal à zéro, ainsi que leurs sels, et en particulier le 2-phényl thiazole-5-carboxylate de  $\beta$ -/4-(o-méthoxy phényle) pipérazin-1-yl/ éthyle, ainsi que son monochlorhydrate.

Dans la formule générale I le radical bivalent  $-(CH_2)_{n'}-$  représente soit un groupement alcoylène linéaire, soit un groupement alcoylène ramifié. On désigne par groupement alcoylène ramifié un groupement de formule  $(CH_2)_{n'}$ , (avec  $n'$  égal ou supérieur à 2), qui peut être représenté par la formule développée suivante :



$m$ ,  $m'$  et  $m''$  étant des nombres entiers pouvant varier de 0 à 3,  $m$ ,  $m'$  et  $m''$  étant tels que :

$$m + m' + m'' = n' - 2.$$

10 Les composés de formule I, ainsi que leurs sels d'addition, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils présentent notamment une activité adrénolytique.

Ils sont utilisables en thérapeutique, par exemple dans le traitement de l'hypertension et des troubles qui en résultent.

15 La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments, les composés thérapeutiquement actifs de formule I, ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

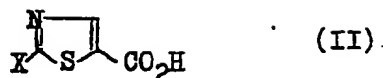
L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-  
20 dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, perlinguale, parentérale ou rectale.

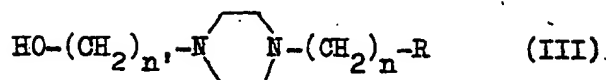
A cet effet, elles peuvent être présentées sous forme de comprimés, dragées, capsules, gélules, solutions ou suspensions injectables, de solutés ou émulsions buvables, ou de suppositoires.  
25

La posologie varie notamment en fonction de la voie d'administration et de l'effet thérapeutique recherché. Par exemple, chez l'adulte, elle peut varier entre 100 mg et 1 000 mg de principe actif par jour.

30 Les composés de formule I peuvent être préparés selon un procédé analogue à celui du Brevet principal. Ce procédé est caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé fonctionnel de l'acide de formule II :



dans laquelle X est défini comme ci-dessus, avec un alcool de formule III :



5 dans laquelle R, n et n' sont définis comme dans la formule I, pour obtenir l'ester de formule I, et soumet ce dernier, si désiré, à l'action d'un acide pour former le sel d'addition correspondant.

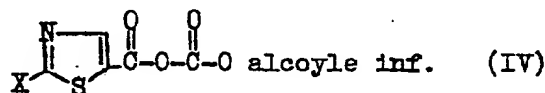
Les dérivés fonctionnels de l'acide II utilisés dans le procédé mentionné ci-dessus, sont principalement les anhydrides, les  
10 anhydrides mixtes ou les chlorures d'acide.

Lorsqu'on estérifie au moyen du chlorure ou de l'anhydride de l'acide II, on opère de préférence en présence d'une base tertiaire, telle que la triéthylamine ou la pyridine.

L'anhydride d'un acide thiazole-5-carboxylique II peut être  
15 commodément obtenu en faisant réagir l'acide II avec le dicyclohexyl carbodiimide.

Le chlorure de l'acide II est obtenu selon les méthodes usuelles, par exemple, par l'action du chlorure de thionyle sur l'acide II.

Pour effectuer l'estérification, on peut également utiliser un  
20 anhydride mixte de l'acide II. Pour préparer cet anhydride, on fait réagir une base tertiaire sur l'acide II, puis soumet le sel résultant à l'action d'un chloroformiate d'alcoyle inférieur, pour obtenir l'anhydride mixte de formule générale IV :



25 que l'on fait réagir avec l'alcool III.

La base tertiaire que l'on fait réagir sur l'acide II, est de préférence la triéthylamine ou la pyridine.

La salification de l'acide II par l'amine tertiaire est effectuée au sein d'un solvant organique comme l'acétone.

30 Le chloroformiate d'alcoyle inférieur que l'on fait réagir avec le sel est notamment le chloroformiate de méthyle ou d'éthyle.

Cette condensation est effectuée de préférence en milieu acétonique.

La condensation de l'anhydride mixte IV avec l'alcool III, est de préférence effectuée en milieu acétonique.

La salification éventuelle des fonctions amines du cycle  
5 pipérazinique de l'ester I, peut être notamment réalisée par action de l'acide convenable sur l'ester I. Cette salification est effectuée au sein d'un solvant organique, tel que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone, l'éther.

Les pipérazino alcanols de formule III sont décrits dans la  
10 littérature, ou peuvent être préparés selon les méthodes décrites dans la littérature. De nombreuses références de littérature sur ce sujet sont indiquées dans le Brevet principal.

L'acide de formule II et son chlorure peuvent être préparés selon le procédé décrit dans J. Am. Chem. Soc., 65, 2167 (1943).

15 Les exemples suivants illustrent l'invention, sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : 2-phényl thiazole-5-carboxylate de  $\beta$ -/4-(o-méthoxy phényl) pipérazin-1-yl/ éthyle

Stade A : Chlorure de l'acide 2-phényl thiazole-5-carboxylique :

20 On ajoute 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle à 0,5 g d'acide 2-phényl thiazole-5-carboxylique et chauffe à 60°C pendant deux heures.

Après refroidissement à température ambiante, on évapore l'excès de chlorure de thionyle. Le résidu est repris par l'éther.

Après évaporation du solvant, on obtient 0,57 g de chlorure de  
25 l'acide 2-phényl thiazole-5-carboxylique. P.F. = 128°C.

Stade B : 2-phényl thiazole-5-carboxylate de  $\beta$ -/4-(o-méthoxy phényl) pipérazin-1-yl/ éthyle.

On dissout 6,35 g de chlorure de l'acide 2-phényl thiazole-5-carboxylique dans 300 cm<sup>3</sup> d'acétone et ajoute une solution de  
30 3,15 g de triéthylamine dans 40 cm<sup>3</sup> d'acétone. On ajoute alors une solution de 6,38 g de  $\beta$ -/4-(o-méthoxy phényl) pipérazin-1-yl/ éthanol dans 40 cm<sup>3</sup> d'acétone, en maintenant la température entre 15 et 20°C. On laisse reposer pendant une nuit et élimine par filtration le précipité formé. On évapore l'acétone du filtrat. Le  
35 résidu est repris par le chlorure de méthylène, et la solution est lavée avec une solution de carbonate de potassium. On évapore le solvant, et recristallise le résidu dans l'isopropanol.

On obtient 9,6 g de 2-phényl thiazole-5-carboxylate de  $\beta$ -/4-(o-méthoxy phényl) pipérazin-1-yl/ éthyle ; P.F. = 101°C.

Exemple 2 : Monochlorhydrate du 2-phényl thiazole-5-carboxylate de  $\beta$ -/4-(o-méthoxy phényl) pipérazin-1-yl/ éthyle.

5 On dissout à chaud 8,85 g du produit obtenu à l'exemple 1 dans 400 cm<sup>3</sup> d'éthanol et ajoute 11,2 cm<sup>3</sup> d'une solution 3,74 N d'acide chlorhydrique anhydre dans l'éthanol. On sépare par filtration le chlorhydrate formé, et le recristallise dans l'éthanol. P.F.  $\neq$  230°C.

10 L'analyse élémentaire montre que le produit obtenu est le monochlorhydrate.

Exemple 3 : 2-n-propyl thiazole-5-carboxylate d' $\alpha$ -méthyl  $\beta$ -/4-(o-méthoxy phényl) pipérazin-1-yl/ éthyle.

On dissout 6,85 g d'acide 2-n-propyl thiazole-5-carboxylique dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et ajoute progressivement une  
15 solution de 4,13 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On agite pendant une heure, élimine par filtration le précipité formé, puis ajoute progressivement une solution de 5 g de /4-(o-méthoxy phényl) pipérazin-1-yl/ propane-2-ol dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Après dix-sept heures à température  
20 ambiante, on évapore le tétrahydrofurane. Le résidu huileux est repris par 120 cm<sup>3</sup> d'éther. On lave la solution obtenue à l'eau jusqu'à neutralité et évapore le solvant. On obtient 3,78 g de 2-n-propyl thiazole-5-carboxylate d' $\alpha$ -méthyl  $\beta$ -/4-(o-méthoxy phényl) pipérazin-1-yl/ éthyle. P.F. = 59° - 60°C.

25 Le /4-(o-méthoxy phényl) pipérazin-1-yl/ propane-2-ol utilisé comme réactif de départ peut être préparé de la façon suivante : on dissout 10,5 g d'o-méthoxy phényl pipérazine dans 30 cm<sup>3</sup> de méthanol, et ajoute 6,35 g d'oxyde de propylène en solution dans 30 cm<sup>3</sup> de méthanol. Après dix-neuf heures de réaction, on évapore  
30 le méthanol et recristallise le résidu dans l'éther isopropylique. On obtient 10,6 g de /4-(o-méthoxy phényl) pipérazin-1-yl/ propane-2-ol, sous forme de cristaux fondant à 72°C.

Exemple 4: Dichlorhydrate du 2-n-propyl thiazole-5-carboxylate d' $\alpha$ -méthyl  $\beta$ -/4-(o-méthoxy phényl) pipérazin-1-yl/ éthyle.

35 On dissout 3,08 g du produit obtenu à l'exemple 3 dans 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol, et ajoute 16 millimoles d'acide chlorhydrique anhydre en solution dans l'éthanol; on sépare par filtration le chlorhydrate

formé, et le recristallise dans l'éthanol.p.F.= 173 - 174°C.

L'analyse élémentaire montre que le produit obtenu est le dichlorhydrate.

Etude pharmacologique : Les composés de la présente demande possèdent  
5 des propriétés pharmacologiques analogues à celles des composés du Brevet principal.

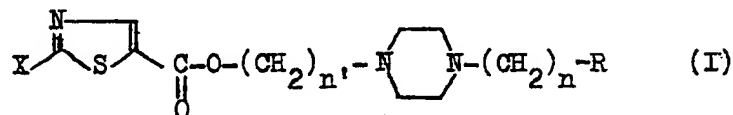
Ils manifestent notamment, lorsqu'ils sont étudiés selon les tests décrits dans le Brevet principal, une action adrénolytique in vitro, et également in vivo.

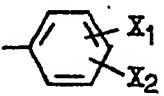
10 Par exemple, pour le composé décrit à l'exemple 4, la dose qui diminue de 50 % l'action hypertensive de l'adrénaline ( $DA_{50}$ ), chez le rat, est comprise entre 1 et 2 mg/Kg (voie intraveineuse).  
L'étude de la toxicité aiguë, sur la souris, par voie intra-  
péritonéale, montre que la  $DL_{50}$  est d'environ 500 mg/Kg pour ce  
15 composé. Pour le composé de l'exemple 2, la  $DA_{50}$  pour le même test d'activité adrénolytique est de 5 mg/Kg, et la  $DL_{50}$  est de l'ordre de 300 mg/Kg.




RE V E N D I C A T I O N S

1) Les composés de formule générale :



5 dans laquelle X représente un groupement phényle, et dans ce cas n est un nombre entier pouvant varier de zéro à cinq, n' est un nombre entier pouvant varier de un à cinq, R représente un groupement  $\alpha$ -pyridyle ou le groupement , X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub>, identiques

ou différents, situés en position quelconque sur le groupement  
10 phényle, représentant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement -CF<sub>3</sub> ou un groupement alcoyle ou alcoyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou X représente le groupement n-propyle, et dans ce cas  $-(\text{CH}_2)_n-$  représente le groupement , n est égal à zéro et R représente le groupement o-méthoxy phényle, ainsi  
15 que les sels d'addition de ces composés avec les acides.

2) Les composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un groupement phényle.

3) Les composés selon la revendication 2 caractérisés en ce que R est un groupement o-alcoyloxy phényle dont le substituant  
20 alcoyloxy comporte de 1 à 4 atomes de carbone, et n est égal à zéro.

4) Le 2-phényl thiazole-5-carboxylate de  $\beta$ -/4-(o-méthoxy phényl) pipérazin-1-yl/ éthyle.

5) Le monochlorhydrate du 2-phényl thiazole-5-carboxylate de  $\beta$ -/4-(o-méthoxy phényl) pipérazin-1-yl/ éthyle.

25 6) Le 2-n-propyl-thiazole-5-carboxylate d' $\alpha$ -méthyl  $\beta$ -/4-(o-méthoxy phényl) pipérazin-1-yl/ éthyle.

7) Le dichlorhydrate du 2-n-propyl thiazole-5-carboxylate d' $\alpha$ -méthyl  $\beta$ -/4-(o-méthoxy phényl) pipérazin-1-yl/ éthyle.

8) A titre de médicaments, les composés selon l'une quelconque des  
30 revendications 1 à 7.

9) Les compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent, à titre de principe actif, au moins un médicament selon la revendication 8.